

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. Juni 2002 (20.06.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/48119 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 257/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP01/14283**

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. Dezember 2001 (05.12.2001)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
100 64 467.8 15. Dezember 2000 (15.12.2000) **DE**

(71) Anmelder: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**
[DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13342 Berlin (DE).

(72) Erfinder: **PLATZEK, Johannes**; Grottkauer Strasse
55, 12621 Berlin (DE). **BLASZKIEWICZ, Peter**;
Beymestrasse 4, 12167 Berlin (DE). **PETROV, Orlin**;
Friedrichshaller Strasse 7b, 14199 Berlin (DE). **HOFF-**
MANN, Holger; Zur Vogelwiese, 58708 Menden (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): **AE, AG, AL, AM, AT,**
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*

(54) Title: **LITHIUM COMPLEXES OF N-(1-HYDROXYMETHYL-2,3-DIHYDROXYPROPYL)-1,4,7-TRISCARBOXYMETHYL-1,4,7,10-TETRAAZACYCLODODECANE, PRODUCTION AND USE THEREOF**

WO 02/48119 A2 (54) Bezeichnung: **LITHIUM-KOMPLEXE VON N-(1-HYDROXYMETHYL-2,3-DIHYDROXYPROPYL)-1,4,7-TRISCARBOXYMETHYL-1,4,7,10-TETRAAZACYCLODODECAN, DEREN HERSTELLUNG UND VERWENDUNG**

(57) Abstract: The invention relates to crystalline lithium complexes of N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10 tetraazacyclododecane, to the production thereof and to obtaining the salt-free gadolinium complex of N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10 tetraazacyclododecane from the same, without the use of ion exchangers.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft kristalline Lithium-Komplexe von N-(1-Hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10 tetraazacyclododecan, deren Herstellung und die Gewinnung des salzfreien Gadolinium-Komplexes von N-(1-Hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10 tetraazacyclododecan aus diesen, ohne die Verwendung von Ionenaustauschern.

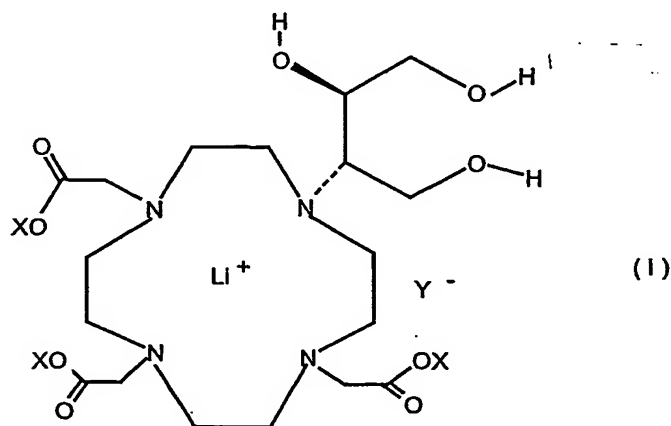
Lithium-Komplexe von N-(1-Hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, deren Herstellung und Verwendung

- 5 Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, d.h. Lithium-Komplexe von N-(1-Hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan deren Herstellung und Verwendung.
- 10 Wegen ihrer Bedeutung als bildgebende Diagnostika, insbesondere MRI-Diagnostika, ist die Herstellung von Metallkomplexen, insbesondere des Gadoliniumkomplexes, des N-(1-Hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecans "GADOBUTROL" (DE 4009119) auf verschiedenen Wegen versucht worden. Trotz erzielter
- 15 Fortschritte gegenüber den ursprünglichen Verfahren besteht weiterhin ein Bedarf für vor allem im Betriebsmaßstab durchzuführende umweltfreundlichere und kostengünstigere Synthesemöglichkeiten.

Diese Aufgabe wird durch die vorliegende Erfindung gelöst.

20

Es wurde gefunden, dass überraschenderweise die erfindungsgemäßen kristallinen Komplexbildner der allgemeinen Formel I,



-2-

worin die drei X insgesamt für n Lithiumionen und m Wasserstoffatome stehen, wobei n und m jeweils die Zahlen 0 bis 3, bevorzugt 0,8-2,2 bedeuten und die Summe n und m = 3 ist und Y die Bedeutung von Chlorid und Bromid hat, d.h. Lithium-Komplexe von N-(1-Hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan sehr gut geeignet sind den Gadoliniumkomplex GADOBUTROL auf eine Weise herzustellen, die dem nächstliegenden Stand der Technik (Inorg. Chem. 1997, 36, 6086-6093 und DE 19724186.7) deutlich überlegen ist.

- 10 Bevorzugt steht Y für Chlorid, ein X für ein Lithiumion und die restlichen beiden stehen für Wasserstoffatome.

Ausgehend vom N-(6-Hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-LiCl-bzw. LiBr-Komplex (DE 19724186.7) wird die erfindungsgemäße Verbindung unter Verwendung von Chlor- oder Bromessigsäure, Lithiumhydroxid und Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure in Wasser hergestellt und aus einem Ethanol-Wasser-Gemisch kristallisiert. Der kristalline Komplexbildner wird in Wasser mit Gadolinium komplexiert und der Komplex durch Kristallisation aus Ethanol/Wasser ohne Verwendung von Ionenaustauscher salzfrei isoliert.

Die Vorteile dieses Verfahrens sind:

Der Komplexbildner wird kristallin isoliert und dabei in sehr reiner Form erhalten.

- 25 Das Verfahren zur Herstellung des kristallinen Komplexbildners vermeidet durch die Verwendung von Lithiumhydroxid an Stelle von Natriumhydroxid (DE 197241867) die aufwendige Isolierung des apparatekorrosiven Natriumchlorids aus stark saurer methanolisch-wässriger Lösung. Das Lithiumchlorid bzw. Lithiumbromid, das beim erfindungsgemäßen Verfahren statt Natriumchlorid entsteht, bleibt bei der Kristallisation des Komplexbildners in der schwach sauren ethanolisch-wässrigen Mutterlauge. Das Lithium kann aus dieser Mutterlauge durch Behandlung mit einem Anionenaustauscher als

-3-

Lithiumhydroxid zurückgewonnen werden. Die Bilanz des Herstellprozesses wird hinsichtlich der Abfälle wesentlich günstiger.

Das Gadolinium kann bei der Komplexierung zur Herstellung von
5 GADOBUTROL genau dosiert werden. Dadurch verringert sich die Menge des Produktionsabfalls, der Gadolinium enthält.

Zur Entfernung von Salzen und anderen Nebenprodukten aus dem Gadolinium-Komplex sind im Gegensatz zum Verfahren des Standes der Technik keine
10 Ionenaustauscher erforderlich. Dadurch entfallen der Betrieb einer entsprechenden technischen Anlage und die damit verbundenen Abfallprodukte.

Es entfällt das energieintensive Eindampfen der wässrigen Eluate der Ionenaustauscher.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden erhalten, indem man den LiCl- bzw. LiBr-Komplex von N-(6-Hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan in polaren Lösungsmitteln, wie Wasser, primären und sekundären Alkoholen, z.B. Ethanol oder Isopropanol, DMF, Dimethoxyethan,
20 Diethylenglykoldimethylether oder Gemischen dieser Lösungsmittel, vorzugsweise in Wasser, mit Chlor- oder Bromessigsäure, bevorzugt mit Chloressigsäure, und Lithiumhydroxid bei Temperaturen zwischen 40 und 150° C, bevorzugt bei 40 bis 90° C, einem pH-Wert zwischen 8 und 14, bevorzugt bei pH-Wert 9 bis 13, innerhalb von 0,5 bis 24, bevorzugt 1 bis 6, Stunden umsetzt.

25 Zur Isolierung des Produkts wird mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure oder p-Toluolsulfonsäure, bevorzugt mit Chlorwasserstoffsäure, auf pH-Wert 3,5 bis 4,5, bevorzugt auf pH-Wert 3,8 bis 4,2, eingestellt und aus einem Gemisch von Wasser und Ethanol
30 kristallisiert.

Zur Überführung des Komplexbildners der allgemeinen Formel I in den Gadolinium-Komplex der allgemeinen Formel II wird der Komplexbildner in

-4-

Wasser gelöst, durch Zusatz von Chlorwasserstoffsäure der pH-Wert auf ca. 3.6 gestellt, die berechnete Menge Gadoliniumoxid hinzugefügt, bei 50 bis 100° C, bevorzugt bei 70 bis 100° C komplexiert und der Gadolinium-Komplex durch Zugabe von Ethanol kristallisiert.

5

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele erläutert:

Beispiel 1

Die Herstellung des Lithium-Komplexes von (N-(1-Hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan:

38,5 g Chloressigsäure werden vorgelegt, in 40 g Wasser gelöst und die Lösung auf 0 bis 10° C gekühlt. Zu dieser Lösung werden 17,1 g Lithiumhydroxid-monohydrat hinzugesetzt. Diese Lösung wird einer Lösung von 41,25 g (114,95 mmol) des Lithiumchlorid-Komplexes von N-(6-Hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, gelöst in ca. 45 ml Wasser, zugesetzt. Das Gemisch wird auf ca. 65° erwärmt und bei dieser Temperatur innerhalb von 2 Stunden in Portionen insgesamt 14,6 g Lithiumhydroxid-monohydrat zugesetzt. Danach wird 1 Stunde bei 65° C nachgerührt. Die Lösung wird dann mit Salzsäure auf pH 4 angesäuert. Bei einer Innentemperatur von 65 bis 75° C werden der Lösung im Verlaufe von 75 Minuten 500 ml Ethanol zugesetzt. Die Kristallisation des Lithium-Komplexes setzt gegen Ende der Ethanolzugabe spontan ein. Nach beendeter Ethanolzugabe wird 2 Stunden am Rückfluß gekocht, dann auf Raumtemperatur gekühlt, das Kristallisat abfiltriert, mit 2x20 ml 80 %igem und 2x20 ml 90 %igem Ethanol gewaschen und bei 50° C getrocknet.

Ausbeute: 51,6 g = 93,67 mmol unter Berücksichtigung des Wassergehaltes = 81,5 % der Theorie.

25

Analytik:

H-NMR in D₂O: Multiplett zwischen 3,0 und 3,9 ppm für N-CH₂-CH₂-N (4x), N-CH₂-COOH (3x), N-CH (1x), CH-OH (1x) und CH₂-OH (2x).

IR (KBr, cm⁻¹): 3440, 3360, 3300, 1675, 1650, 1590, 1400

30 FAB-MS (Matrix NBA-Glycerin-DMSO): 451 (M+H), 45 (M+Li), 473 (M+Na)

FAB-MS (Matrix Magic Bullet) 451 (M+H), 457 (M+7)

Wassergehalt 9,45 %, Ethanolgehalt 0,0 %.

-6-

Elementaranalyse berechnet für das Gemisch: Li-Komplex + 9.45 % = 2,89 mol Wasser:

%	C	H	Cl	Li	N	Wasser	EtOH
Theorie:	39,25	7,1	6,44	2,52	10,17	9,45	0
Gefunden	38,82	6,86	6,83	2,64	10,17	9,45	0
Differenz	-0,43	-0,24	0,39	0,12	0	0	0

5

Beispiel 2

Die Herstellung des Gadolinium-Komplexes von (N-(1-Hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (GADOBUTROL):

10

51,6 g (93,67 mmol unter Berücksichtigung von 9,45 % Wasser) kristalliner Lithium-Komplexes von N-(1-Hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (Beispiel 1) werden in 51 g vollentsalztem Wasser gelöst und die Lösung mit konzentrierter Salzsäure auf einen pH-Wert von 3,5 gestellt. Der Lösung werden 16,9 g Gd_2O_3 zugesetzt und die Suspension 1 Stunde bei 90° C gerührt. Die Suspension geht in eine Lösung über. Der pH-Wert dieser Lösung wird gegebenenfalls mit festem Lithiumhydroxid-monohydrat auf 7 gestellt. Bei einer Temperatur von ca. 78° C wird die Lösung im Verlauf von 2 Stunden allmählich mit 960 ml Ethanol versetzt. Es entsteht eine Suspension. Diese wird nach beendeter Zugabe des Ethanols 5 Stunden am Rückfluß gekocht. Die Suspension wird dann auf Raumtemperatur gekühlt, das Kristallisat abfiltriert, mit 100 ml Ethanol gewaschen und bei 50°C getrocknet.

25 Ausbeute: 51.02 g = 80.3 mmol unter Berücksichtigung des Wassergehaltes = 85.73% d. Th.

Trockenverlust 1.06 %, Wassergehalt 4.74 %.

Analyse für GADOBUTROL mit 1.7 mol Wasser = 4.82% und 0.53 mol LiCl:

-7-

%	C	H	N	Cl	Li	Gd	Wasser	EtOH
Theorie:	32.87	5.27	8.52	2.86	0.56	23.91	4.82	0
Gefunden	32.96	5.25	8.49	2.91	0.53	23.85	4.74	0
Differenz	0.09	-0.02	-0.03	0.05	-0.03	-0.06	-0.08	0

Umkristallisation zur vollständigen Entsalzung:

5

51.02 g GADOBUTROL, roh = 80.3 mmol unter Berücksichtigung des Wassergehaltes, werden in 47ml Wasser bei ca. 75°C gelöst und der Lösung im Verlaufe von einer Stunde 470 ml Ethanol allmählich zugefügt. Es entsteht eine Suspension. Diese wird nach beendeter Zugabe des Ethanols 2 Stunden am Rückfluß gekocht, dann auf 20°C gekühlt, 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt, das Kristallisat abgesaugt, mit 66ml Ethanol gewaschen und bei 50°C getrocknet.

10

Ausbeute: 47.08 g = 74.84 mmol unter Berücksichtigung des Wassergehaltes = 93.2 % d. Th.

15

Analytik: Wassergehalt 3.92%, Ethanolgehalt 0.16%. Elementaranalyse für: GADOBUTROL mit 1.35 mol Wasser = 3.86%, 0.02 mol EtOH = 0.15% und 0 mol LiCl:

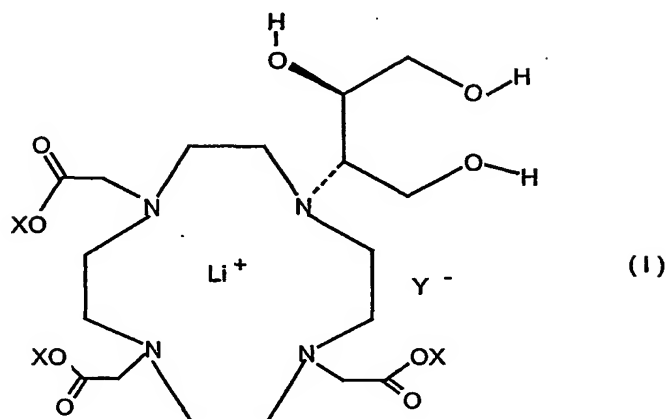
20

%	C	H	N	Cl	Li	Gd	Wasser	EtOH
Theorie:	34.4	5.4	8.89	0	0	24.96	3.86	0.15
Gefunden	34.48	5.01	8.76	0	<0.01	24.96	3.92	0.16
Differenz	0.08	-0.39	-0.13	0	<0.01	0.09	0.06	0.01

Patentansprüche

1.) Verbindungen der allgemeinen Formel I

5



worin die drei X insgesamt für n Lithiumionen und m Wasserstoffatome stehen, wobei n und m jeweils die Zahlen 0 bis 3, bevorzugt 0,8-2,2 bedeuten und die Summe n und m = 3 ist und Y die Bedeutung von Chlorid und Bromid hat.

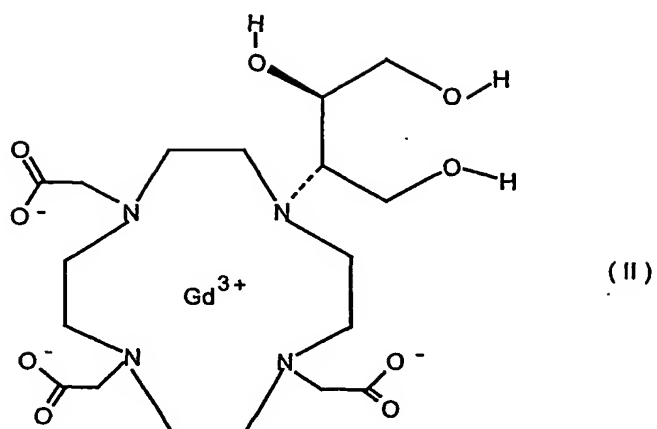
10

2.) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man N-(6-Hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan oder dessen Komplex mit Lithiumchlorid oder Lithiumbromid mit Chlor- oder Bromessigsäure und Lithiumhydroxid in polaren Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 40 und 150 ° C und einem pH-Wert zwischen 8 und 14 umsetzt.

15

20

3.) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von GADOBUTROL der Formel II



- 5 4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Y für Chlorid, ein X für ein Lithiumion und die beiden restlichen X für Wasserstoffatome stehen.